



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/16, 31/60, 47/32, 9/28	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/06027 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Februar 1999 (11.02.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/02319 (22) Internationales Anmeldedatum: 20. April 1998 (20.04.98) (30) Prioritätsdaten: 197 32 903.9 30. Juli 1997 (30.07.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. FALK PHARMA GMBH [DE/DE]; Leinenweberstrasse 5, D-79108 Freiburg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): OTTERBECK, Norbert [DE/DE]; Schreibersbildstrasse 39, D-88662 Überlingen (DE). (74) Anwalt: LEDERER, KELLER & RIEDERER; Prinzregentenstrasse 16, D-80538 München (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(54) Title: PELLET-TYPE FORMULATION INTENDED FOR TREATING THE INTESTINAL TRACT (54) Bezeichnung: PELLET-FORMULIERUNG ZUR BEHANDLUNG DES INTESTINALTRAKTES (57) Abstract <p>The invention relates to a pellet-type pharmaceutical formulation to be orally initiated for treating the intestinal tract, which comprises a core and a gastric juice-resistant coating. The core contains as an active pharmaceutical ingredient aminosalicic acid or one of the salts thereof characterized by a good tolerance from a pharmaceutical point of view, or one of its derivatives.</p> (57) Zusammenfassung <p>Offenbart wird eine oral verabreichbare pharmazeutische Pellet-Formulierung zur Behandlung des Intestinaltraktes, die einen Kern und einen magensaftresistenten Überzug umfaßt, wobei der Kern als pharmazeutischen Wirkstoff Aminosalicylsäure oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder ein Derivat davon einschließt.</p>		

Pellet-Formulierung zur Behandlung des Intestinaltraktes

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Pellet-Formulierung zur Behandlung des Intestinaltraktes, die als pharmazeutischen Wirkstoff Aminosalicylsäure oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivate davon umfaßt.

Zur Behandlung intestinaler Erkrankungen, wie beispielsweise Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, wird der Wirkstoff Aminosalicylsäure (insbesondere 5-ASA) oder dessen Derivate seit längerer Zeit erfolgreich verwendet (DE 31 51 196 A1).

Die Verwendung von 5-ASA und ihren Derivaten als chemotherapeutisches Mittel bei Dickdarmkrebs ist ebenfalls

bekannt, wobei Polypen im Kolon und Rektum mit einem erhöhten Karzinomrisiko assoziiert werden (WO 95/18622).

Eine koloskopische Polypektomie bei Patienten mit Polypen im Kolon und/oder Rektum führt zu einer erheblichen Risikoreduktion für das Entstehen von Kolonkarzinomen und wird als Therapie insbesondere bei kolorektalen Polypen empfohlen. Die Rezidivrate nach Polypektomie ist jedoch hoch und beläuft sich auf etwa 6-30% pro Jahr. Aminosalicylsäure eignet sich zur längerfristigen Behandlung solcher Patienten und senkt die Rezidivrate kolorektaler Polypen.

Die Wirkung der Aminosalicylsäure bei der Behandlung intestinaler Erkrankungen, bzw. bei der Verhinderung ihres Wiederauftretens oder bei der Prävention daraus entstehender Folgeerkrankungen und möglicher Begleiterkrankungen erfolgt durch den Kontakt des Wirkstoffes direkt am Ort der Erkrankung im Darm, wobei die Wirkung der Aminosalicylsäure, oder einem Derivat davon, in direkter Relation zu seiner lokalen Konzentration am zu behandelnden Darmbereich steht.

Da entzündliche Prozesse oft größere Abschnitte des Intestinaltraktes befallen, sollte sich die Arzneiform reproduzierbar über weite Bereiche des Darmes ausbreiten und den Wirkstoff erst am Entzündungsort freisetzen.

Ein Problem bei der Behandlung mit Aminosalicylsäure besteht darin, daß der Wirkstoff sehr leicht resorbiert und über die Niere ausgeschieden wird, bevor seine Wirkung eintreten kann.

Im Stand der Technik sind Tabletten und Pellets bekannt, die mit einem magensaftresistenten Lack überzogen sind, um so eine frühzeitige Freigabe der Wirkstoffe zu verhindern.

Die FR-A 2 692 484 offenbart eine Tablette zur kontrollierten Freigabe von 4-ASA in einer hydrophilen Matrix, die aus quellbaren, eine Gelbarriere bildenden Polymeren besteht, und mit einem magensaftresistenten Überzug. Nach Auflösen des

Überzuges quillt die Matrix auf und bildet eine Gelbarriere durch die der Wirkstoff heraus diffundiert. Die in der FR-A 2 692 484 offenbarte Zusammensetzung setzt den Wirkstoff im Darm nach einer ca. zweistündigen lag-Phase über eine Zeitdauer von weiteren 14 h in etwa linear frei.

Die EP 0 453 001 A1 offenbart eine pharmazeutische Zusammensetzung, worin der Wirkstoff mit mindestens zwei Membranen überzogen ist, von denen eine bei einem pH von $\geq 5,5$ löslich ist und die andere bei diesem pH unlöslich aber für die Intestinalflüssigkeiten permeabel ist.

Die EP 0 148 811 A1 offenbart eine pharmazeutische Zusammensetzung, die aus einem Kern besteht, der den Wirkstoff enthält. Der Kern ist von zwei Schichten umgeben, von denen die innere Schicht eine Diffusionsmembran darstellt und die zweite Schicht ein anionisches Polymer und/oder eine Fettsäure mit einem pK_a von 4,5 bis 7 ist.

Die EP 0 629 398 A1 offenbart pharmazeutische Zusammensetzungen, in denen der wirkstoffhaltige Kern von einer magensaftresistenten Phase umgeben ist. Gemäß Beispiel 2 kann der Kern geringe Mengen Hydroxypropylcellulose enthalten. Der Wirkstoff soll nach Auflösung der magensaftresistenten Phase schnell freigesetzt werden.

Die EP 0 485 840 A2 offenbart eine orale Arzneiform, die einen Wirkstoff umschließendes Hüllmaterial aus einem Polysaccharid und einem filmbildenden Polymermaterial enthält.

Ein Nachteil bei dem im Stand der Technik bekannten pharmazeutischen Formulierungen besteht darin, daß der Wirkstoff auch in den Blutkreislauf aufgenommen wird. Diese Menge an Wirkstoff fehlt somit im Darm, so daß die wirksame Dosis des Medikaments um den Teil des Wirkstoffes, der sich im Blut befindet, herabgesetzt wird.

Darüber hinaus müssen Patienten, die unter intestinalen Erkrankungen leiden, häufig auch nach dem Abklingen der akuten Erkrankung über längere Zeiträume mit dem Wirkstoff, oder Derivaten davon, weiterbehandelt werden, um ein Wiederaufflammen der Erkrankung oder aus der ursprünglichen Erkrankung entstehende Folgeerkrankungen zu verhindern. Bei einer solchen Langzeitbehandlung erweist es sich aber als problematisch, daß eine gewisse Nephrotoxizität von systemisch verfügbarer, also in der Blutbahn befindlicher 5-ASA oder Derivaten davon nicht ausgeschlossen werden kann (M. Barry, Prescribers Journal, 1992, 32, 205).

Es ist somit eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine oral verabreichbare pharmazeutische Formulierung zur Verfügung zu stellen, die diese Nachteile nicht aufweist. Erfindungsgemäß werden daher Formulierungen zur Verfügung gestellt, die ein kontrolliertes Freigabeprofil aufweisen, das zu einer hohen lokalen Wirkstoffkonzentration am Wirkort führt und gleichzeitig einen möglichst geringen Blutspiegel des Wirkstoffs gewährleistet.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde nun gefunden, daß sich hierfür Pellet-Formulierungen besonders eignen, da sie im Gegensatz zu einer Tablette die Arzneiform reproduzierbar über weite Bereiche des Darms ausbreiten und so für eine Behandlung entzündlicher Prozesse, die oft größere Abschnitte des Intestinaltraktes befallen, besonders geeignet sind. Um die notwendige lokale Wirkstoffkonzentration zu erreichen, muß der Wirkstoff am Entzündungsort dabei innerhalb relativ kurzer Zeit (bis zu wenigen Stunden) freigesetzt werden, ohne daß er jedoch praktisch sofort freigesetzt würde, damit seine Wirkung nicht zu schnell nachläßt.

Die Verwendung einer quellbaren, gelbildenden Matrix wie in FR-A 2 692 484 beschrieben, eignet sich für Pellets mit einem Durchmesser ≤ 3 mm nicht, da aufgrund des geringen Durchmessers das Polymer sehr schnell vom Wasser durchdrungen

wird, dadurch erodiert, und der Wirkstoff damit praktisch sofort (ca. 30 min) freigesetzt werden würde.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde demgegenüber überraschenderweise gefunden, daß, wenn der Wirkstoff im Pellet-Kern in einer im Intestinaltrakt im wesentlichen unlöslichen, für Intestinalflüssigkeiten und den Wirkstoff permeablen nicht-gebildenden Polymermatrix vorliegt, eine im Vergleich zu bereits im Stand der Technik bekannten Aminosalicylsäure-Formulierungen deutlich erniedrigte Abgabe des Wirkstoffes ins Blut, bei gleichzeitig erhöhter lokaler Konzentration des Wirkstoffes am Erkrankungsort im Darm gewährleistet wird.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit eine oral verabreichbare pharmazeutische Pellet-Formulierung mit kontrolliertem Freigabeprofil zur Behandlung des Intestinaltraktes, die einen Kern und einen magensaftresistenten Überzug sowie gegebenenfalls weitere pharmazeutisch verträgliche Zusatzstoffe umfaßt, wobei der Kern als pharmazeutischen Wirkstoff Aminosalicylsäure oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon einschließt, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff im Kern in einer im Intestinaltrakt im wesentlichen unlöslichen, für Intestinalflüssigkeiten und den Wirkstoff permeablen nicht-gelbildenden Polymermatrix vorliegt, wobei das matrixbildende Polymer mindestens 1 Gew.-% des Gesamtgewichts des Kerns ausmacht.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der oben beschriebenen Pellets und deren Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung intestinaler Erkrankungen, wie entzündlichen Darmerkrankungen, bevorzugt in der aktiven Phase und/oder in der Remissionsphase, zur Prävention dieser Erkrankungen, zur Verhinderung des Wiederauftretens dieser Erkrankungen oder daraus entstehender Folgeerkrankungen sowie möglicher Begleiterkrankungen sowie zur Behandlung von Darmkrebs. Das

Medikament eignet sich insbesondere zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, sowie zur Prävention, Behandlung und/oder Verhinderung des Wiederentstehens von Polypen im Gastrointestinaltrakt. Darüber hinaus eignet sich das Medikament zur Prävention von kolorektalen Karzinomen bei Patienten mit Adenomen und/oder polypösem Wachstum, insbesondere mit polypösem Wachstum im Darm. Außerdem dient das Medikament zur Senkung der Rezidivrate kolorektaler Polypen.

Als Wirkstoffe werden 5-Aminosalicylsäure (auch Mesalazin genannt), 4-Aminosalicylsäure und als Prodrug für 5-ASA dienende 2-Hydroxy-5-phenylazobenzoessäure-Derivate wie Sulfasalazin (5-[4-(2-Pyridylsulfamoyl)phenylazo]salicylsäure) und Balsalazid (das Natriumsalz des Azo-Derivats aus 4-Aminobenzoyl- β -alanin und 5-Aminosalicylsäure) bevorzugt. Besonders bevorzugt ist 5-ASA.

Der Pellet-Kern umfaßt neben dem Wirkstoff mindestens 1 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des Kerns eines matrixbildenden, im Intestinaltrakt im wesentlichen unlöslichen, für Intestinalflüssigkeiten und den Wirkstoff permeablen nicht-gelbildenden Polymers. Als matrixbildende Polymere eignen sich beispielsweise solche Polymere, die im Stand der Technik als Überzugslacke für Arzneimittel mit verzögerter Freisetzung bekannt sind, wie beispielsweise (Meth)acrylestercopolymere.

Unter den im Intestinaltrakt im wesentlichen unlöslichen, für Intestinalflüssigkeiten und den Wirkstoff permeablen Polymeren sind solche bevorzugt, die im Intestinaltrakt unlöslich oder besonders bevorzugt wasserunlöslich sind.

Besonders bevorzugt sind Methylacrylatcopolymere und Ammoniomethacrylatcopolymere der Art, wie sie unter der Handelsbezeichnung Eudragit[®] RS/RL/NE bezogen werden können. Diese Polymere weisen als funktionelle Gruppen Ester-

(Eudragit[®] NE) bzw. Ammoniumgruppen (Eudragit[®] RL/RS) auf. Bevorzugt werden Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat) und Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammonioethylmethacrylat-chlorid). Diese Polymere sind zum Beispiel als Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat) 2:1 in 40%iger wässriger Dispersion als Eudragit[®] NE 40 D und als Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethyl ammonioethylmethacrylat-chlorid) 1:2:0,1 in 12,5%iger isopropanolischer Lösung als Eudragit[®] RS 12,5 und in der Zusammensetzung 1:2:0,2 als Eudragit[®] RL 12,5 erhältlich. Am bevorzugtesten ist Eudragit[®] NE 40 D.

Das Polymer muß in einer Menge vorliegen, die ausreicht, eine Matrix für den Wirkstoff zu bilden, und die eine verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs gewährleistet. Hierzu hat sich eine Menge von mindestens 1 Gew.-%, bevorzugt mindestens 4 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Kerns als geeignet erwiesen. Größere Mengen von z.B. etwa 21 Gew.-% können ebenfalls eingesetzt werden. Bevorzugt werden 4 Gew.-% bis 10 Gew.-% eingesetzt.

Der Wirkstoff ist in der oben beschriebenen Matrix bevorzugt homogen verteilt und wird nach Auflösen des magensaftresistenten Überzugs verzögert freigesetzt. Vorteilhaft erstreckt sich die Matrix mit dem darin homogen verteilten Wirkstoff durch den gesamten Kern.

Der magensaftresistente Überzug soll sich erst nachdem die Formulierung den Magen verlassen hat auflösen. Hierzu notwendige Überzüge sind im Stand der Technik bekannt (z.B. EP 0 453 001 A1).

Erfindungsgemäß bevorzugte magensaftresistente Überzüge umfassen ein Methacrylsäurecopolymer oder Methylhydroxypropylcellulosephthalat. Bevorzugt sind Poly(methacrylsäure, methylmethacrylate), die unter dem

Handelsnamen Eudragit[®] L oder S erhältlich sind und als funktionelle Gruppen freie Carboxylgruppen aufweisen. Diese Polymere sind im Magensaft unlöslich, lösen sich aber in Verdauungssäften in Abhängigkeit von der Anzahl funktioneller Carboxylgruppen oberhalb pH 5,5 - 7. Besonders bevorzugt werden Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat) 1:1 (Eudragit[®] L 100; methacrylic acid copolymer, USP/NF Typ A) und Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat) 1:2 (Eudragit[®] S; methacrylic acid copolymer, USP/NF Typ B). Am bevorzugtesten ist Eudragit[®] L 100. Mischungen der genannten Überzugsmaterialien insbesondere aus Eudragit[®] L und Eudragit[®] S können ebenfalls verwendet werden.

Die Pellet-Formulierung kann einen oder mehrere Überzüge umfassen, allerdings werden Pellet-Formulierungen in denen das Pellet nur einen Überzug umfaßt bevorzugt.

Sowohl der Kern als auch der Überzug der erfindungsgemäßen Pellet-Formulierung können ein oder mehrere der oben genannten Matrix- bzw. Überzugsmaterialien einschließen.

Die erfindungsgemäßen Pellet-Formulierungen können außerdem sowohl im Kern als auch im Überzug weitere pharmazeutisch verträgliche Zusatzstoffe enthalten. Beispiele für pharmazeutisch verträgliche Zusatzstoffe umfassen Polyvinylpyrrolidon, mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Lactose, Maisstärke, Triethylcitrat, Talk, Titandioxid und Polyethylenglykol.

Eine besonders bevorzugte Pellet-Formulierung gemäß der vorliegenden Erfindung umfaßt im Kern als Wirkstoff 5-ASA in einer Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat) 2:1-Matrix, wobei das Polymer als funktionelle Gruppen Estergruppen enthält, und einen magensaftresistenten Überzug, der Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat) 1:1 oder 1:2 mit freien Carboxylgruppen als

funktionelle Gruppen enthält, sowie gegebenenfalls weitere pharmazeutisch verträgliche Zusatzstoffe.

Darüber hinaus wird eine Mischung aus Eudragit[®] S und Eudragit[®] L, bevorzugt etwa 1:1, vorteilhaft in einem Überzug für die erfindungsgemäßen Pellet-Formulierungen eingesetzt.

Die erfindungsgemäße Pellet-Formulierung zeichnet sich durch ein kontrolliertes Freigabeprofil aus. Bevorzugt beträgt die Wirkstofffreigabe in 0,1 M HCl nach 2 h < 10%, insbesondere < 5%, und in künstlichem Darmsaft bei pH 6,8 nach 0,5 h 10-30%, insbesondere 10-20%, nach 2 h 40-60%, insbesondere 40-50%, und nach 6 h mindestens 80%, insbesondere mindestens 85%.

Die erfindungsgemäßen Pellet-Formulierungen können nach herkömmlichen, dem Fachmann bekannten Verfahren, hergestellt werden. Beispielsweise wird zunächst das Matrixmaterial mit dem Wirkstoff und den gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch verträglichen Zusatzstoffen gemischt und zu Pellets geformt. Anschließend wird der Überzug in Form einer Lacksuspension in einem geeigneten Suspensionsmittel wie Ethanol und/oder Wasser aufgetragen, z.B. aufgesprüht. Die Pellets können dabei eine Größe von 0,1-3 mm, bevorzugt 0,5 - 1 mm aufweisen und für die Herstellung eines Medikaments in Einheitsdosisformen wie Tabletten oder Kapseln vereinigt werden. Die vorliegende Erfindung betrifft daher auch pharmazeutische Formulierungen, die die erfindungsgemäßen Pellets umfassen, insbesondere Gelatine-Kapseln, die die erfindungsgemäßen Pellets enthalten.

Die so erhaltenen Pellet-Formulierungen führen bei oraler Verabreichung im Vergleich zu anderen Präparaten mit gleichem Wirkstoff zu niedrigeren Wirkstoffkonzentrationen im Blut bei gleichzeitig höherer Konzentration der Wirkstoffe im Darm, wodurch das Nebenwirkungspotential, hervorgerufen durch den systemisch verfügbaren Wirkstoff oder dessen Metaboliten, deutlich herabgesetzt wird.

Damit eignet sich die erfindungsgemäße Pellet-Formulierung besonders für die Behandlung intestinaler Zustände, in denen eine längerfristige Applikation des Wirkstoffs angezeigt ist, wie entzündliche Darmerkrankungen in ihrer aktiven Phase und ihrer Remissionsphase, bei der Prävention von Adenomen und/oder Polypenentstehung, bei der Verhinderung des Rezidivs von Adenomen und/oder Polypen und bei der Verhinderung daraus entstehender Folgeerkrankungen und möglicher Begleiterkrankungen.

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen Diagramme der Plasmakonzentrationen von 5-ASA (Abb. 1) und Ac-5-ASA (Abb. 2) gegen die Zeit.

Die folgenden Beispiele dienen zur Veranschaulichung der Erfindung.

Beispiel 1 beschreibt zwei verschiedene Pellet-Kerne (Beispiel 1.1-1.2) und vier verschiedene Pellet-Überzüge (Beispiel 1.a-1.d). Die verschiedenen Kerne können beliebig mit den verschiedenen Überzügen kombiniert werden, wobei der Pellet-Kern aus Beispiel 1.1 zusammen mit dem Überzug aus Beispiel 1.a ein besonders bevorzugtes Beispiel darstellt.

Beispiel 1

Beispiele für Pellet-Kerne:

1.1

I	Mesalazin	5000 g
II	Cellulose, mikrokristallin	1500 g
III	Hydroxypropylmethylcellulose	200 g
IV	Siliciumdioxid	25 g
V	Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat) 2:1 als 40%ige wässrige Dispersion, Handelsbezeichnung Eudragit [®] NE 40 D	750 g
VI	Magnesiumstearat	250 g

I-IV werden gemischt, mit V befeuchtet und intensiv geknetet. Zum Schluß wird VI eingestreut. Die feuchte Masse wird durch einen Extruder mit der Matrizenbohrung 1 mm gedrückt. Die extrudierten Stränge werden in ca. 1 mm lange Stücke geschnitten und in einem Spheronizer gerundet. Bei 60°C werden die Pellets getrocknet.

1.2

I	Mesalazin	5000 g
II	Cellulose, mikrokristallin	1500 g
III	Hydroxypropylmethylcellulose	200 g
IV	Siliciumdioxid	25 g
V	Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, tri- methyllammonioethylmethacrylat-chlorid) 1:2:0,1; als 12,5%ige isopropanolische Lösung; Handelsbezeichnung Eudragit [®] RS 12,5	2500 g
VI	Magnesiumstearat	250 g

I-IV werden gemischt, mit V befeuchtet und intensiv geknetet. Zum Schluß wird VI eingestreut. Die feuchte Masse wird durch einen Extruder mit der Matrizenbohrung 1 mm gedrückt. Die extrudierten Stränge werden in ca. 1 mm lange Stücke

geschnitten und in einem Spheronizer gerundet. Bei 60°C werden die Pellets getrocknet.

Beispiele für Pellet Überzüge

Rezepturen für 5000 g Pellets, entsprechend den Beispielen 1.1-1.2

1.a

I	Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat) 1:1; Handelsname Eudragit [®] L 100; (Methacrylic acid copolymer, USP/NF Typ A)	750 g
II	Triethylcitrat	75 g
III	Talk	200 g
IV	Titandioxid	125 g
V	Magnesiumstearat	50 g

I wird in 7000 g eines Ethanol/Wasser-Gemisches (8:2) gelöst. II-V werden in der Lösung suspendiert; in einer geeigneten Apparatur wird die Lacksuspension bei einer Zulufttemperatur von 40°C aufgesprüht.

1.b

I	Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat) 1:2 ; Handelsname Eudragit [®] S; (Methacrylic acid copolymer, USP/NF Typ B)	350 g
II	Triethylcitrat	35 g
III	Talk	100 g
IV	Titandioxid	125 g
V	Magnesiumstearat	50 g

I wird in 3500 g eines Ethanol/Wasser-Gemisches (8:2) gelöst. II-V werden in der Lösung suspendiert; in einer geeigneten Apparatur wird die Lacksuspension bei einer Zulufttemperatur von 40°C aufgesprüht.

1.c

I	[Poly(methacrylsäure, methylemethacrylat) 1:2; Handelsname Eudragit [®] S; (Methacrylic acid copolymer, USP/NF Typ B) Poly(methacryl- säure, methylemethacrylat) 1:1; Handelsname Eudragit [®] L 100; (Methacrylic acid copolymer, USP/NF Typ A)] (Im Verhältnis 1,1:1 gemischt)	420 g
II	Triethylcitrat	75 g
III	Talk	200 g
IV	Titandioxid	125 g
V	Magnesiumstearat	50 g

I wird in 5000 g eines Ethanol/Wasser-Gemisches (8:2) gelöst.
II-V werden in der Lösung suspendiert; in einer geeigneten
Apparatur wird die Lacksuspension bei einer Zulufttemperatur
von 40°C aufgesprüht.

1.d

I	Methylhydroxypropylcellulosephthalat	410 g
II	Ethylcellulose	44 g
III	Polyethylenglykol 6000	40 g
IV	Talk	200 g
V	Titandioxid	125 g
VI	Magnesiumstearat	50 g

I und II werden in 5000 g eines Ethanol/Wasser-Gemisches (9:1)
gelöst. III-VI werden in der Lösung suspendiert; in einer
geeigneten Apparatur wird die Lacksuspension bei einer Zuluft-
temperatur von 40°C aufgesprüht.

Beispiel 2

Zur Bestimmung der Freisetzung des Wirkstoffs aus den
erfindungsgemäßen Pellets wurde die "Basket"-Methode
verwendet. Die Rührergeschwindigkeit betrug 100

Umdrehungen/min, die Temperatur wurde bei 37°C konstant gehalten. Als künstlicher Magensaft wurde gemäß USP 0,1 M HCl verwendet als künstlicher Darmsaft USP-Phosphatpuffer (pH 6,8).

In Tabelle 1 ist die Wirkstofffreisetzung der erfindungsgemäßen Pellet-Formulierung mit einem Kern nach Beispiel 1.1 und einem Überzug nach Beispiel 1.a unter den obengenannten Bedingungen angegeben.

Tabelle 1

pH-Wert	Zeit [min]	Freisetzung [%]
1,2	120	1,6
6,8	30	12,2
	60	24,9
	90	36,0
	120	45,2
	150	53,0
	180	59,7
	240	70,6
	300	78,8
	360	85,4

Beispiel 3

Um Ergebnisse über die Wirkstoffaufnahme in das Blut nach Verabreichung der erfindungsgemäßen Pellet-Formulierung zu erhalten, wurden die Plasmakonzentrationen von 5-ASA und Acetyl-5-ASA (Ac-5-ASA), seinem Abbauprodukt, zeitabhängig untersucht. 24 gesunde Probanden erhielten im Rahmen einer cross-over Anordnung 500 mg 5-ASA in zwei unterschiedlichen galenischen Formulierungen (erf. Pellets mit Kern nach

Beispiel 1.1 und Überzug nach Beispiel 1.a und im Handel erhältliche Salofalk®-Tabletten (Mesalazin in Form magensaftresistenter Tabletten) als Vergleichspräparat) über einen Zeitraum von 4 Tagen (3 x 500 mg 5-ASA täglich). Zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen von 5-ASA und Acetyl-5-ASA wurden den Probanden venöse Blutproben entnommen.

In Tab. 2 ist die aus 24 Patienten gemittelte Plasmakonzentration von 5-ASA und Ac-5-ASA unter steady-state-Bedingungen dargestellt.

Tabelle 2

<u>Plasmakonzentration von 5-ASA und Ac-5-ASA in 24</u>				
<u>Probanden [ng/ml] (Mittelwert)</u>				
	Pellets		Vergleichspräparat	
Zeit nach Verabrei- chung [h]	[5-ASA]	[Ac-5-ASA]	[5-ASA]	[Ac-5-ASA]
0	63,49	676,35	198,42	1033,89
1	71,50	739,46	96,66	711,70
2	102,97	731,34	82,86	657,16
3	382,02	1063,59	156,55	675,83
4	686,03	1549,00	1293,30	1651,01
5	527,39	1653,73	1564,33	2511,99
6	456,70	1493,00	924,75	2243,11
7	384,25	1442,96	492,91	1755,05
8	257,16	1196,51	275,11	1377,46

Aus Tabelle 2 und aus den Abbildungen 1 und 2 ist ersichtlich, daß sowohl von 5-ASA als auch von seinem Metaboliten Ac-5-ASA deutlich geringere Plasmaspiegel erreicht werden können, wenn den Probanden 5-ASA in Form der erfindungsgemäßen Pellet-Formulierung verabreicht wird. Dieses Ergebnis wird durch die durchschnittlichen C_{\max} -Werte (Durchschnitt der aus den Daten der einzelnen Probanden errechneten C_{\max} -Werte) bestätigt. Der durchschnittliche C_{\max} -Wert betrug bei der Vergleichsformulierung 2001 ng/ml für 5-ASA und 2617 ng/ml für Ac-5-ASA während der durchschnittliche C_{\max} -Wert bei der

erfindungsgemäßen Pellet-Formulierung bei 755 ng/ml für 5-ASA und 1810 ng/ml für Ac-5-ASA lag. Damit liegt der durchschnittliche C_{\max} -Wert der Pellet Formulierung bei nur 37,7 % des durchschnittlichen C_{\max} -Wertes der Vergleichsformulierung für 5-ASA und bei nur 69 % für Ac-5-ASA.

Beispiel 4

Um eine erhöhte lokale Freisetzung der 5-ASA im Darm zu beweisen, wurden in einer weiteren Untersuchung Faecesproben von 4 Probanden, die 1500 mg 5-ASA erhalten hatten, auf 5-ASA und Ac-5-ASA hin untersucht. Dazu wurde der Faeces der Probanden über 71 Stunden gesammelt und auf freies, nicht im Pellet oder in der Vergleichsformulierung gebundenes, 5-ASA und Ac-5-ASA untersucht (Tab. 3). Als erfindungsgemäße Pellets wurden solche mit einem Kern nach Beispiel 1.1 und einem Überzug nach Beispiel 1.a eingesetzt, als Vergleichspräparat dienten im Handel erhältliche Salofalk®-Tabletten (Mesalazin in Form magensaftresistenter Tabletten).

Tabelle 3

<u>Kummulative fäkale Ausscheidung von</u> <u>5-ASA und 5-Ac-ASA von 4 Probanden</u> <u>[mg] (Mittelwert)</u>			
Pellets		Vergleichspräparat	
[5-ASA]	[Ac-5-ASA]	[5-ASA]	[Ac-5-ASA]
287,5	367,9	222,9	275,7

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß sowohl die Menge an der durch die erfindungsgemäße Pellet-Formulierung im Darm freigesetzten 5-ASA mit 287,5 mg als auch die Menge an freier Ac-5-ASA mit 367,9 mg um 29 % bzw. 44,4 % höher ist als bei der Vergleichsformulierung. Da Ac-5-ASA im Darm nur durch die Wechselwirkung mit der Darmschleimhaut entstehen kann, zeigt

die erhöhte Menge an Ac-5-ASA bei der Pellet-Formulierung, daß deutlich mehr Wirkstoff mit der Darmschleimhaut in Kontakt kommt und damit seine heilende Wirkung entfalten kann, als bei der Vergleichsformulierung.

Diese Untersuchungen belegen, daß durch die erfindungsgemäße Pellet-Formulierung die Konzentration des Wirkstoffes 5-ASA bzw. dessen Abbauproduktes Ac-5-ASA im Vergleich zu handelsüblichen 5-ASA-Präparaten im Blut wesentlich erniedrigt wird und damit auch die Gefahr von eventuellen Nebenwirkungen (Nephrotoxizität etc.) geringer ist. Als Folge der erniedrigten Aufnahme des Wirkstoffes ins Blut, stehen deutlich höhere Mengen des Wirkstoffes im Darm zur Verfügung. Diese kommen auch mit der Darmschleimhaut in Kontakt und können dort ihre Wirkung entfalten, wie die im Vergleich zur Vergleichsformulierung höheren Mengen an Ac-5-ASA, das im Darm durch den direkten Kontakt von 5-ASA mit der Darmschleimhaut entsteht, beweisen. Im Gegensatz zum systemisch verfügbaren 5-ASA und Ac-5-ASA kann das im Darm vorhandene 5-ASA und Ac-5-ASA nicht nephrotoxisch wirken, da es nicht über die Niere, sondern mit dem Faeces ausgeschieden wird.

Damit eignet sich die erfindungsgemäße Pellet-Formulierung bevorzugt für intestinale Zustände in denen eine längerfristige Applikation des Wirkstoffes angezeigt ist, wie entzündliche Darmerkrankungen in ihrer aktiven Phase und in ihrer Remissionsphase, bei der Prävention von Polypenentstehung, bei der Verhinderung des Rezidivs von Polypen und bei der Verhinderung daraus entstehender Folgeerkrankungen und möglicher Begleiterkrankungen.

Patentansprüche

1. Oral verabreichbare pharmazeutische Pellet-Formulierung mit kontrolliertem Freigabeprofil zur Behandlung des Intestinaltraktes, die einen Kern und einen magensaftresistenten Überzug sowie gegebenenfalls weitere pharmazeutisch verträgliche Zusatzstoffe umfaßt, wobei der Kern als pharmazeutischen Wirkstoff Aminosalicylsäure oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon einschließt, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff im Kern in einer im Intestinaltrakt im wesentlichen unlöslichen, für Intestinalflüssigkeiten und den Wirkstoff permeablen nicht-gelbildenden Polymermatrix vorliegt, wobei das matrixbildende Polymer mindestens 1 Gew.-% des Gesamtgewichts des Kerns ausmacht.
2. Pellet-Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das matrixbildende Polymer ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat) und Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammonioethyl methacrylat-chlorid).
3. Pellet-Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das matrixbildende Polymer 4 - 10 Gew.-% des Gesamtgewichts des Kerns ausmacht.
4. Pellet-Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sich die Polymermatrix durch den gesamten Kern erstreckt und der Wirkstoff in der Polymermatrix homogen verteilt vorliegt.
5. Pellet-Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff 5-Aminosalicylsäure ist.

6. Pellet-Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der magensaftresistente Überzug ein Methacrylsäurecopolymer oder Methylhydroxypropyl-cellulosephthalat umfaßt.

7. Pellet-Formulierung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der magensaftresistente Überzug Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat) umfaßt, wobei das Polymer als funktionelle Gruppen freie Carboxylgruppen enthält.

8. Pellet-Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Pellet nur eine Überzugschicht umfaßt.

9. Pellet-Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, umfassend als Wirkstoff 5-Aminosalicylsäure in einer Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat) 2:1-Matrix, wobei das Polymer als funktionelle Gruppen Estergruppen enthält, im Kern und einen magensaftresistenten Überzug, der Poly(methacrylsäure, methylmethacrylate) 1:1 oder 1:2, wobei das Polymer als funktionelle Gruppen freie Carboxylgruppen enthält, umfaßt, sowie gegebenenfalls weitere pharmazeutisch verträgliche Zusatzstoffe.

10. Pellet-Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstofffreigabe in 0,1 M HCl nach 2 h $< 10\%$ und in künstlichem Darmsaft bei pH = 6,8 nach 0,5 h 10 - 30 %, nach 2 h 40 - 60 % und nach 6 h mindestens 80 % beträgt.

11. Pharmazeutische Formulierung, dadurch gekennzeichnet, daß sie Pellets nach einem der Ansprüche 1 bis 10 umfaßt.

12. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Gelatine-Kapsel oder eine Tablette handelt, die die Pellets nach einem der Ansprüche 1 bis 10 enthält.

13. Verwendung der Pellet-Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen, zur Prävention dieser Erkrankungen, zur Verhinderung des Wiederauftretens dieser Erkrankungen oder daraus entstehender Folgeerkrankungen sowie möglicher Begleiterkrankungen sowie zur Behandlung von Darmkrebs.

14. Verwendung nach Anspruch 13, worin das Medikament zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen in der aktiven Phase und/oder Remissionsphase dient.

15. Verwendung nach Anspruch 13, worin das Medikament zur Prävention, Behandlung und/oder Verhinderung des Wiederentstehens von Polypen im Gastrointestinaltrakt dient.

16. Verwendung nach Anspruch 15, worin das Medikament zur Prävention von kolorektalen Karzinomen bei Patienten mit Adenomen und/oder polypösem Wachstum, insbesondere mit polypösem Wachstum im Darm, dient.

17. Verwendung nach Anspruch 15, worin das Medikament zur Senkung der Rezidivrate von Adenomen und/oder kolorektaler Polypen dient.

18. Verfahren zur Herstellung einer oral verabreichbaren Pellet-Formulierung nach einem der Ansprüche 1-10, worin das matrixbildende Polymer mit dem Wirkstoff und den gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch verträglichen Zusatzstoffen gemischt und zu Pellets geformt wird und anschließend der Überzug in Form einer Lacksuspension aufgetragen wird.

1/2

Mittelwert der Plasmakonzentration

von 5-ASA (ng/ml)

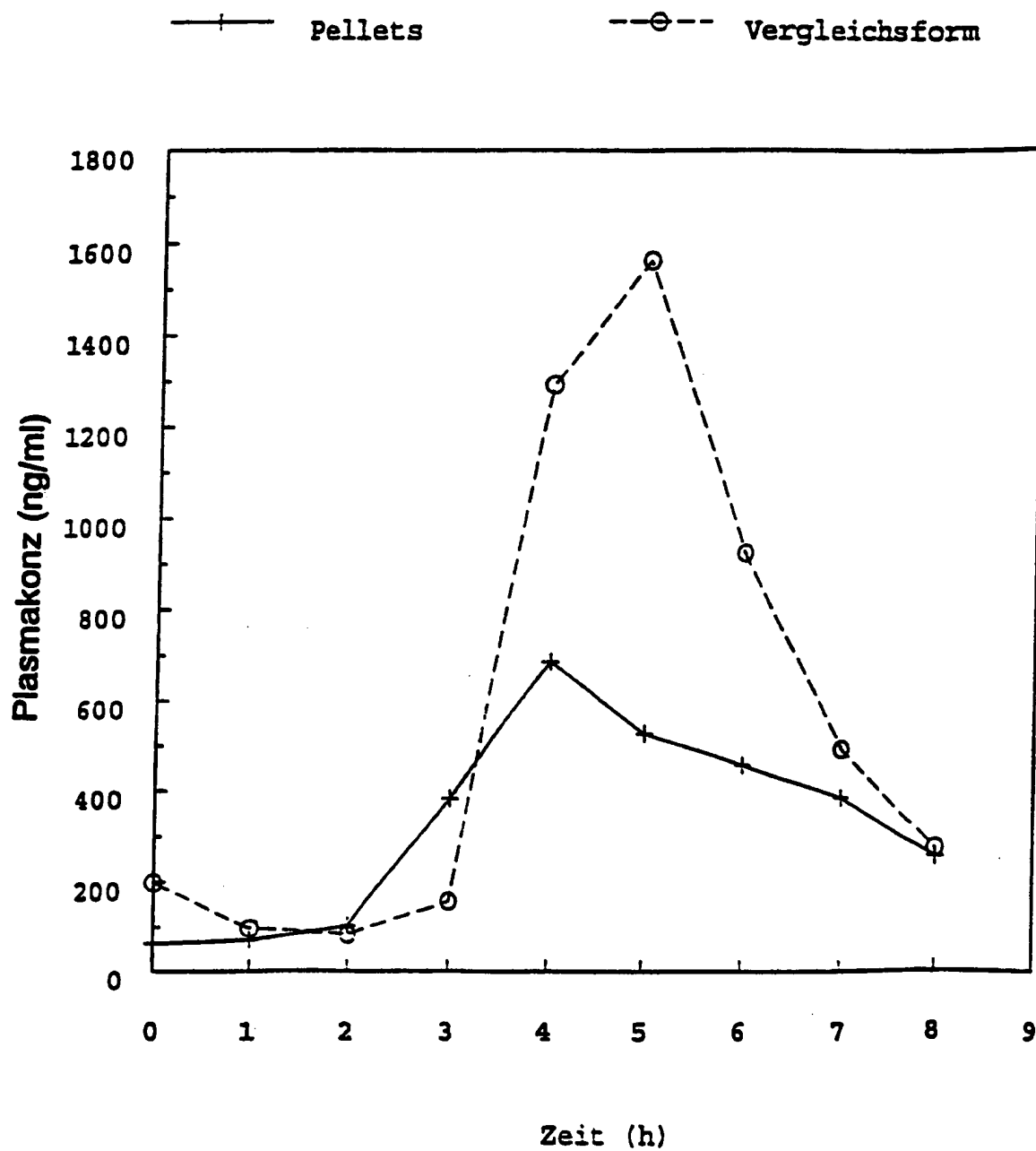


Abb.1

2/2

Mittelwert der Plasmakonzentration
von Ac-5-ASA (ng/ml)

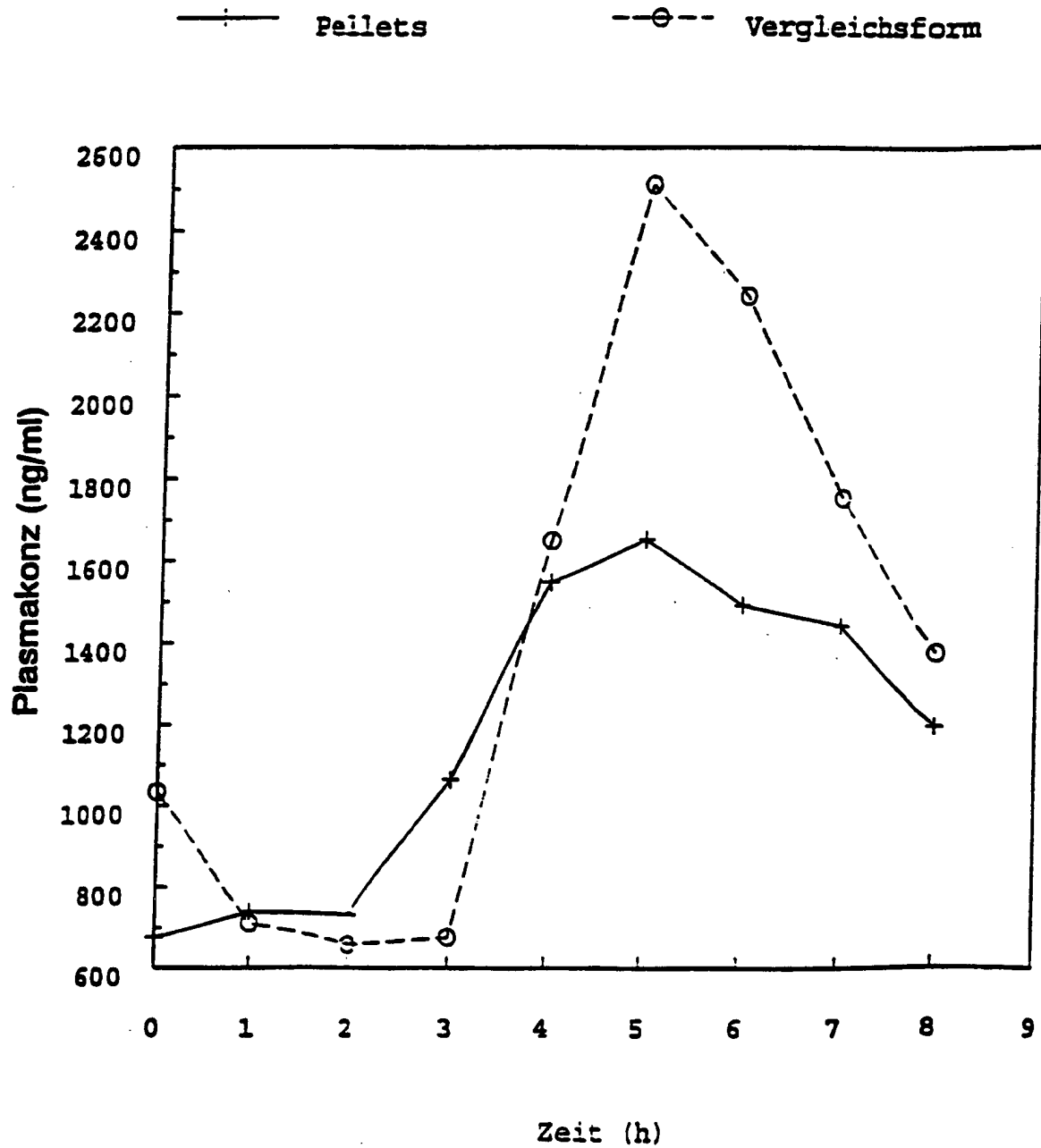


Abb. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/02319

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/16 A61K31/60 A61K47/32 A61K9/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 671 168 A (TANABE SEIYAKU CO) 13 September 1995 see abstract, column 1, lines 1-13, column 4, last paragraph, column 5, lines 1-6, lines 30-58, column 6, lines 1-12, column 9, lines 50-58 with column 10, lines 1-15, and example 5. ---	1-18
Y	EP 0 759 303 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD) 26 February 1997 see abstract, column 4, lines 22-48, column 7, lines 24-30, lines 54-56, claims 1-7 ---	1-18
A	WO 95 35100 A (DANBIOSYST UK ;WATTS PETER (GB)) 28 December 1995 see abstract, column 3, last paragraph, column 5, last paragraph with column 6, lines 4-22, column 8, lines 14-20 --- -/--	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 August 1998

Date of mailing of the international search report

17/08/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stoltner, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No

PCT/EP 98/02319

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EP 0 308 665 A (BAUER KURT H) 29 March 1989 see abstract, column 1, lines 13-40, column 6, example 3.</p>	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

I. national Application No

PCT/EP 98/02319

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0671168	A	13-09-1995	JP 7247222 A	26-09-1995
			CA 2144094 A	12-09-1995
			SG 34210 A	06-12-1996
			US 5725880 A	10-03-1998
EP 0759303	A	26-02-1997	AU 689250 B	26-03-1998
			AU 2266895 A	16-11-1995
			CN 1146158 A	26-03-1997
			WO 9528963 A	02-11-1995
WO 9535100	A	28-12-1995	AU 688060 B	05-03-1998
			AU 2746095 A	15-01-1996
			CA 2193481 A	28-12-1995
			EP 0810857 A	10-12-1997
			FI 965154 A	20-02-1997
			GB 2303550 A, B	26-02-1997
			JP 9510478 T	21-10-1997
			NO 965436 A	18-12-1996
EP 0308665	A	29-03-1989	DE 3151196 A	30-06-1983
			DE 3280435 A	19-05-1993
			EP 0083775 A	20-07-1983
			US 4540685 A	10-09-1985
			US 4632921 A	30-12-1986
			US 4699902 A	13-10-1987

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K9/16 A61K31/60 A61K47/32 A61K9/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 671 168 A (TANABE SEIYAKU CO) 13. September 1995 *s. Zus., Spalte 1, Zl. 1-13, Spalte 4, letzter Absch., Spalte 5, Zl. 1-6, Zl. 30 -58, Spalte 6, Zl. 1-12, Spalte 9, Zl. 50-58 mit Spalte 10, Zl. 1-15, und Bsp. 5*	1-18
Y	EP 0 759 303 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD) 26. Februar 1997 *s. Zus., S. 4, Zl. 22-48, S. 7, Zl. 24-30, Zl. 54-56, Ansprüche 1-7*	1-18
A	WO 95 35100 A (DANBIOSYST UK ; WATTS PETER (GB)) 28. Dezember 1995 *s. Zus., S. 3, letzter Absatz, S. 5, letzter Absatz mit S. 6, Zl. 4-22, S. 8, Zl. 14-20*	1-18

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. August 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/08/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stoltner, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 308 665 A (BAUER KURT H) 29.März 1989 *s. Zus., Spalte 1, Zl. 13-40, Spalte 6, Bsp. 3* -----	1-18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

II Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/02319

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0671168 A	13-09-1995	JP 7247222 A	26-09-1995
		CA 2144094 A	12-09-1995
		SG 34210 A	06-12-1996
		US 5725880 A	10-03-1998
EP 0759303 A	26-02-1997	AU 689250 B	26-03-1998
		AU 2266895 A	16-11-1995
		CN 1146158 A	26-03-1997
		WO 9528963 A	02-11-1995
WO 9535100 A	28-12-1995	AU 688060 B	05-03-1998
		AU 2746095 A	15-01-1996
		CA 2193481 A	28-12-1995
		EP 0810857 A	10-12-1997
		FI 965154 A	20-02-1997
		GB 2303550 A, B	26-02-1997
		JP 9510478 T	21-10-1997
		NO 965436 A	18-12-1996
EP 0308665 A	29-03-1989	DE 3151196 A	30-06-1983
		DE 3280435 A	19-05-1993
		EP 0083775 A	20-07-1983
		US 4540685 A	10-09-1985
		US 4632921 A	30-12-1986
		US 4699902 A	13-10-1987